

FR 00107089993

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 10 NOV. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

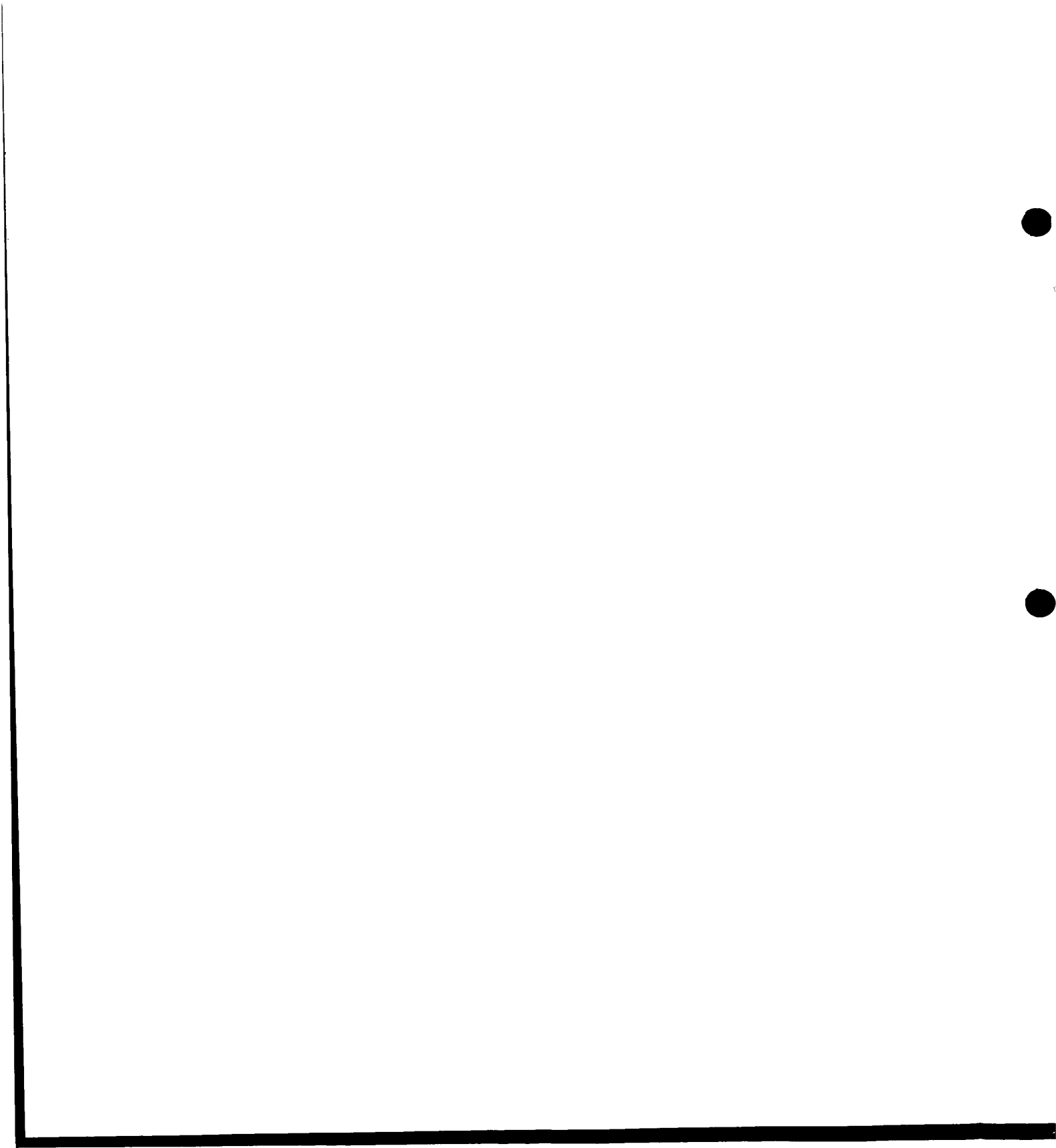
Martine PLANCHE

### DOCUMENT DE PRIORITE

PRESENTE OU TRANSMIS  
CONFORMEMENT A LA REGLE  
17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30  
<http://www.inpi.fr>



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : (1) 42.94.52.52 Télécopie : (1) 42.93.59.30

# BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **11 OCT 1999**  
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9912643**  
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**  
DATE DE DÉPÔT **11 OCT. 1999**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Monsieur André BOURGOUIN  
BEAUFOR IPSEN - S.C.A.F.  
Direction de la Propriété Industrielle  
42 rue du Docteur Blanche  
75016 PARIS

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande  
de brevet européen

☐ demande initiale  
☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent PG 8225  
références du correspondant RS 282-AB/DD  
téléphone 01 44 30 43 43

☐ certificat d'utilité n° date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui ☒ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre  
de médicaments

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN 3.0.8.1.9.7.1.8.5 code APE-NAF 7.4.1.J

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS  
SCIENTIFIQUES SCRAS

Forme juridique

Société par actions  
simplifiée

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

Pays

FRANCE

51/53 rue du Docteur Blanche  
75016 PARIS

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine : numéro : date de dépôt : nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date n° date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)



A. BOURGOUIN, mandataire

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION : SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI



DÉPARTEMENT DES BREVETS


26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260895

|  |                             |                         |                |
|--|-----------------------------|-------------------------|----------------|
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif)  |                             | RS CAS 282 - AB/CJ      |                |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>  |                             | 99/12643                |                |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)<br>Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre de médicaments.   |                             |                         |                |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b><br>SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S)<br>51-53, rue du Docteur Blanche<br>75016 PARIS<br>FRANCE   |                             |                         |                |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).   |                             |                         |                |
| <b>Nom</b>   |                             | CHABRIER de LASSAUNIERE |                |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Pierre-Etienne          |                |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 134 quai Louis Blériot  |                |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 75016                   | PARIS          |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                         |                |
| <b>Nom</b>   |                             | HARNETT                 |                |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Jeremiah                |                |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 32 allée de la Bergerie |                |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 91190                   | GIF-SUR-YVETTE |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                         |                |
| <b>Nom</b>   |                             |                         |                |
| <b>Prénoms</b>   |                             |                         |                |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  |                         |                |
|  | <b>Code postal et ville</b> |                         |                |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                         |                |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b><br><b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b><br><b>OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)<br>Le 21 septembre 2000<br><br>André BOURGOUIN, mandataire |                             |                         |                |

## **Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre de médicaments**

La présente invention concerne l'utilisation de composés de formule générale (I) pour préparer un médicament destiné à inhiber les monoamine oxydases (MAO) et/ou la peroxydation lipidique. Elle a également pour objet, en tant que médicaments, des composés de formule générale (II) définie ci-après. Elle concerne de plus de nouveaux  
5 composés de formule générale (III).

Compte tenu du rôle potentiel des MAO et des ROS en physiopathologie, les nouveaux dérivés décrits répondant à la formule générale (I) peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces enzymes et/ou ces espèces radicalaires sont impliquées. Notamment :

- 10 • les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurologiques où l'on peut notamment citer la maladie de Parkinson, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'infarctus cérébral, l'hémorragie sub arachnoïde, l'épilepsie, le vieillissement, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, les  
15 neuropathies périphériques, la douleur ;
- la schizophrénie, les dépressions, les psychoses ;
- les troubles de la mémoire et de l'humeur ;
- les pathologies comme par exemple la migraine ;
- les troubles du comportement, la boulimie et l'anorexie ;
- 20 • les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications, la sclérose en plaques.
- l'addiction aux substances toxiques ;
- les pathologies inflammatoires et prolifératives ;

- et plus généralement toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et/ou une participation des MAO.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication des ROS (*Free Radic. Biol. Med.* (1996) 20, 675-705 ; *Antioxid. Health. Dis.* (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) ainsi que l'implication des MAO (Goodman & Gilman's : *The pharmacological basis of therapeutics* , 9th ed., 1995, 431-519).

L'intérêt d'une combinaison des activités inhibitrice de MAO et inhibitrice de ROS est par exemple bien illustré dans la maladie de Parkinson. Cette pathologie est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatal dont la cause serait en partie liée à un stress oxydatif dû aux ROS. De la dopamine exogène à partir de L Dopa est utilisé en thérapeutique afin de maintenir des taux suffisants de dopamine. Les inhibiteurs de MAO sont aussi utilisés avec la L Dopa pour éviter sa dégradation métabolique mais n'agissent pas sur les ROS . Des composés agissant à la fois sur les MAO et les ROS auront donc un avantage certain.

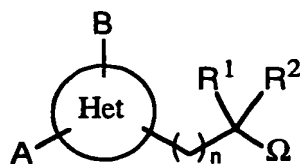
La demande de brevet européen EP 432 740 décrit des dérivés d'hydroxyphénylthiazoles, lesquels peuvent être utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires, en particulier les maladies rhumatismales. Ces dérivés d'hydroxyphénylthiazoles montrent des propriétés de piègeurs de radicaux libres et d'inhibiteurs du métabolisme de l'acide arachidonique (ils inhibent la lipoxigénase et la cyclooxygénase).

D'autres dérivés d'hydroxyphénylthiazoles ou d'hydroxyphényloxazoles sont décrits dans la demande de brevet PCT WO 99/09829. Ceux-ci possèdent des propriétés analgésiques.

Dans un domaine différent, la demanderesse a elle-même précédemment décrit dans la demande de brevet PCT WO 98/58934 des dérivés d'amidines ayant la faculté d'inhiber les NO Synthases et/ou la peroxydation lipidique.

La demanderesse a maintenant découvert de façon surprenante que certains intermédiaires des premières étapes de synthèse des amidines décrites dans la demande de brevet PCT WO 98/58934, et plus généralement certains dérivés d'hétérocycles à cinq chaînons, à savoir les produits de formule générale (I) définie ci-après, possèdent des propriétés d'inhibition des MAO et/ou d'inhibition de la peroxydation lipidique. Ces propriétés avantageuses offrent l'intérêt d'ouvrir à de tels composés de nombreuses applications dans le traitement des maladies neurodégénératives, et notamment celles indiquées précédemment.

Selon l'invention, les composés répondant à la formule générale (I)

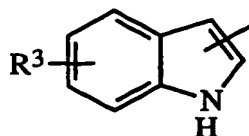


(I)

dans laquelle :

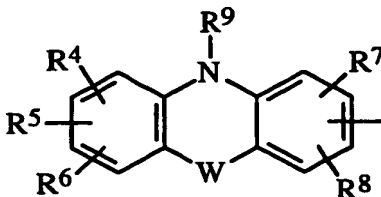
A représente

soit un radical



- 5 dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

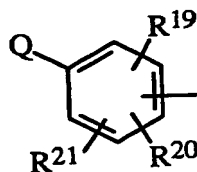
soit un radical



- dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,  
 10 R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>12</sup>, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle  
 15 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
 R<sup>12</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

- $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- 5 groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- $R^9$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{15}$ ,  
 $R^{15}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{16}R^{17}$ ,  
 $R^{16}$  et  $R^{17}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 ou bien  $R^{16}$  et  $R^{17}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 15 et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou  $-O-$ ,  $-S-$  ou  $-NR^{18}-$ , dans lequel  $R^{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

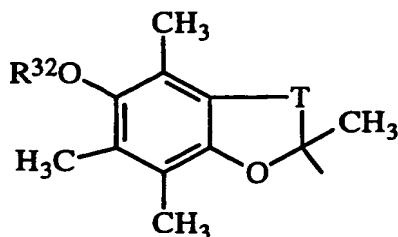
soit un radical



- dans lequel Q représente  $-OR^{22}$ ,  $-SR^{22}$  ou  $-NR^{23}R^{24}$ , ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le
- 20 groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  
 $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
- 25 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- $R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,  
 $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 30 ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le

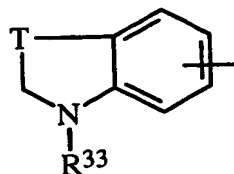


- groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
 $R^{22}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux  
5 alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,  
 $R^{23}$  et  $R^{24}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical  $-CO-R^{25}$ ,  
 $R^{25}$  représentant un radical alkyle,  
et  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe  
10 OH ou  $SR^{26}$ , ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou  $NR^{27}R^{28}$ ,  
 $R^{26}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $R^{27}$  et  $R^{28}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{29}$ , ou bien  $R^{27}$  et  $R^{28}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes  
15 incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
 $R^{29}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou  $-NR^{30}R^{31}$ ,  
20  $R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{30}$  et  $R^{31}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple  
25 azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

$R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

$R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,

$R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$  ;

Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi  $-O-$ ,  $-S-$  et  $-NR^{38}-$ ,

$R^{38}$ , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle,

arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

$Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>41</sup>- ou -S-,

5  $R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

$R^{40}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,

10  $R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy, et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ;

ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,

15  $Z^3$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,

$R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$\Omega$  représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, OR<sup>48</sup> ou SR<sup>49</sup>, dans lesquels :

20  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,

25  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,

$Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-,

ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un

30 ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux  $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{56}$ , pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,

$Z^6$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>57</sup>- ou -S-,

35  $R^{50}$  et  $R^{52}$ , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

- R<sup>51</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>,
- R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
- 5 R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,  
Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,  
R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,
- 10 arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,
- 15 R<sup>61</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>,  
R<sup>65</sup> et R<sup>66</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
Z<sup>8</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,
- 20 R<sup>63</sup> et R<sup>67</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
R<sup>64</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>,  
R<sup>68</sup> et R<sup>69</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 25 alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
R<sup>55</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,
- 30 aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^9R^{70}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{71}$ ,  
R<sup>56</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>72</sup>R<sup>73</sup>,
- 35 R<sup>72</sup> et R<sup>73</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
Z<sup>9</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>74</sup>- ou -S-,

R<sup>70</sup> et R<sup>74</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

R<sup>71</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou NR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>,

5 R<sup>75</sup> et R<sup>76</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

et R<sup>48</sup> et R<sup>49</sup> représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :

10 (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>77</sup> ;

(ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle, étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de R<sup>48</sup> ou  
15 R<sup>49</sup> peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle,

R<sup>77</sup> représentant un radical NR<sup>78</sup>R<sup>79</sup> ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone,

20 R<sup>78</sup> et R<sup>79</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH ou (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-pipéridyle,

ou encore R<sup>48</sup> et R<sup>49</sup> représentent un radical tétrazolyle, cyano ou -CO-R<sup>80</sup>-,

R<sup>80</sup> représentant un radical hydroxy, -OR<sup>81</sup> ou -NR<sup>82</sup>R<sup>83</sup>,

R<sup>81</sup> représentant un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs  
25 radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy et (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino,

R<sup>82</sup> et R<sup>83</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyle, ou encore, lorsque R<sup>82</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle, R<sup>83</sup> représente un radical hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy ou tétrazol-5-yle,

30 R<sup>48</sup> pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

ou des sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (I) ;

peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les monoamine  
35 oxydases, en particulier la monoamine oxydase B, et la peroxydation lipidique.

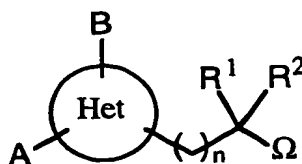
En particulier, Het représentera un groupe imidazole, oxazole, thiazole, isoxazole ou isoxazoline.

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un système monocyclique carboné comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison). Par alkynyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une double insaturation (triple liaison). Par allényle, on entend le radical  $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ . Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S). Par hétérocycle, on entend un système mono- ou polycyclique ledit système comprenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et S et étant saturé, partiellement ou totalement insaturé ou aromatique. Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

Par radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle, allénylalkyle, cyanoalkyle et aralkyle, on entend respectivement les radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle, allénylalkyle, cyanoalkyle et aralkyle dont le radical alkyle a la signification indiquée précédemment.

Par hétérocycle, on entend notamment les radicaux thiophène, pipéridine, pipérazine, quinoline, indoline et indole. Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

L'invention offre également, à titre de médicaments, les composés de formule générale (II)

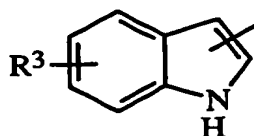


(II)

dans laquelle :

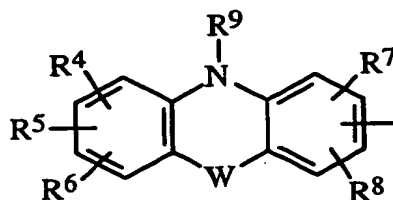
A représente

5 soit un radical



dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

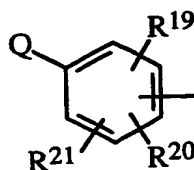
soit un radical



10 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>12</sup>, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes  
15 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
R<sup>12</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

- R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- 5 groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>15</sup>,
- R<sup>15</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>,
- R<sup>16</sup> et R<sup>17</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 ou bien R<sup>16</sup> et R<sup>17</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 15 et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

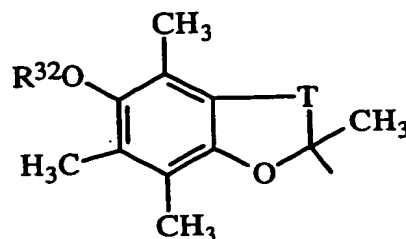
soit un radical



- dans lequel Q représente -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup> ou -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le
- 20 groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>12</sup>, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
- 25 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>12</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,
- R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 30 ou bien R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le

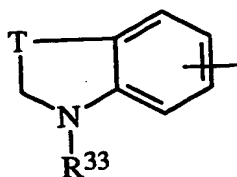


- groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
 $R^{22}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux  
5 alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,  
 $R^{23}$  et  $R^{24}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical  $-CO-R^{25}$ ,  
 $R^{25}$  représentant un radical alkyle,  
et  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe  
10 OH ou  $SR^{26}$ , ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou  $NR^{27}R^{28}$ ,  
 $R^{26}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $R^{27}$  et  $R^{28}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{29}$ , ou bien  $R^{27}$  et  $R^{28}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes  
15 incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
 $R^{29}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou  $-NR^{30}R^{31}$ ,  
20  $R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{30}$  et  $R^{31}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple  
25 azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



- dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,  
 $\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de  
 5 carbone,  
 $R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle  
 carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  
 choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  
 10  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou  
 un groupe  $-\text{COR}^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un  
 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes  
 incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis  
 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle  
 15 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou  
 thiomorpholine,  
 $R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,  
 $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement  
 20 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote  
 déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le  
 groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine,  
 pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
 et T représente un radical  $-(\text{CH}_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$  ;  
 25 Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons  
 comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  et  $-\text{NR}^{38}-$ ,  
 $R^{38}$ , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;  
 30  $R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle,  
 allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(\text{CH}_2)_g-\text{Z}^1R^{39}$ ,  $-(\text{CH}_2)_g-\text{COR}^{40}$ , aryle, aralkyle,  
 arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle,

arylcabonyle ou aralkylcabonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

$Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>41</sup>- ou -S-,

5  $R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

$R^{40}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,

$R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

10 allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ;

ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe cabonyle ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,

15  $Z^3$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,

$R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$\Omega$  représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, OR<sup>48</sup> ou SR<sup>49</sup>, dans lesquels :

$R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  ou

20  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcabonyle, aralkylcabonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcabonyle, le groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,

25  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,

$Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-,

ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un

30 ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux  $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{56}$ , pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,

$Z^6$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>57</sup>- ou -S-,

35  $R^{50}$  et  $R^{52}$ , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

- R<sup>51</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>,
- R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
- 5 R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,  
Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,  
R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,
- 10 arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,
- 15 R<sup>61</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>,  
R<sup>65</sup> et R<sup>66</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
Z<sup>8</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,
- 20 R<sup>63</sup> et R<sup>67</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
R<sup>64</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>,  
R<sup>68</sup> et R<sup>69</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 25 alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
R<sup>55</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement
- 30 substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^9R^{70}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{71}$ ,  
R<sup>56</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>72</sup>R<sup>73</sup>,
- 35 R<sup>72</sup> et R<sup>73</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
Z<sup>9</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>74</sup>- ou -S-,

R<sup>70</sup> et R<sup>74</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

R<sup>71</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou NR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>,

5 R<sup>75</sup> et R<sup>76</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

et R<sup>48</sup> et R<sup>49</sup> représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :

10 (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>77</sup> ;

(ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle, étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de R<sup>48</sup> ou

15 R<sup>49</sup> peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle,

R<sup>77</sup> représentant un radical NR<sup>78</sup>R<sup>79</sup> ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone,

20 R<sup>78</sup> et R<sup>79</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH ou (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-pipéridyle,

ou encore R<sup>48</sup> et R<sup>49</sup> représentent un radical tétrazolyle, cyano ou -CO-R<sup>80</sup>-,

R<sup>80</sup> représentant un radical hydroxy, -OR<sup>81</sup> ou -NR<sup>82</sup>R<sup>83</sup>,

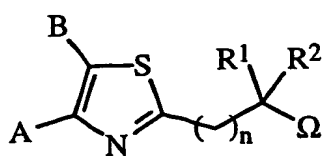
25 R<sup>81</sup> représentant un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy et (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino,

R<sup>82</sup> et R<sup>83</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyle, ou encore, lorsque R<sup>82</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle, R<sup>83</sup> représente un radical hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy ou tétrazol-5-yle,

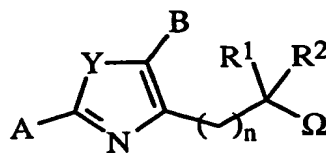
30 R<sup>48</sup> pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

à l'exception toutefois des produits de formules générales (E) et (E')



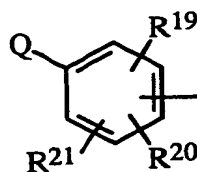
(E)



(E')

dans lesquelles :

A représente un radical



5 dans lequel l'un des radicaux Q, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représente le groupe OH ou alkoxy, deux autres étant des radicaux alkyle et le dernier un atome d'hydrogène ;

Y représente O ou S ;

B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n et  $\Omega$  étant tels que définis précédemment ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables de produits de formule générale (II).

10 De préférence, les médicaments de formule générale (II) seront choisis parmi les composés suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoléméthanamine ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-([méthyl(2-propynyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;
- 15 - 5-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-pentanenitrile ;
- 6-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-hexanenitrile ;

- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
- 4-(2-[[benzyl(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-{2-[(méthyl-4-nitroanilino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 5 - 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
- {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthylcarbamate de benzyle ;
- 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[méthyl(4-nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 10 - 4-(2-[[4-aminobenzyl)(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)-phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 4-(2-[[4-aminobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-
- 15 2-thiazoleméthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 20 - 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminobenzoyl)-
- 25 1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;
- 2-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-oxazoleéthanol ;

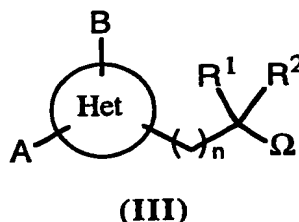
ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus préférentiellement, les médicaments de formule générale (II) seront choisis parmi les composés suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine ;
- 5 - 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
- 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;

10 ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

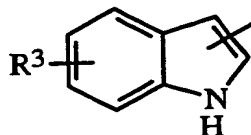
L'invention concerne aussi les nouveaux produits de formule générale (III)



dans laquelle :

A représente

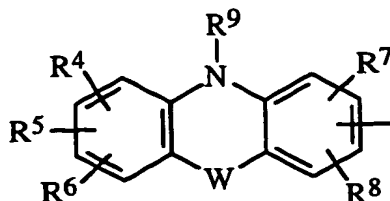
soit un radical



- 15 dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

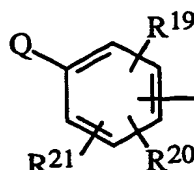


soit un radical



- dans lequel  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- $R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,  $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- $R^9$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{15}$ ,  $R^{15}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{16}R^{17}$ ,  $R^{16}$  et  $R^{17}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{16}$  et  $R^{17}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou  $-O-$ ,  $-S-$  ou  $-NR^{18}-$ , dans lequel  $R^{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



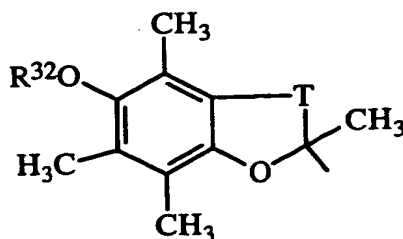
- dans lequel Q représente -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup> ou -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- 5 R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>12</sup>, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
- 10 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>12</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
- 15 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle
- 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R<sup>25</sup>,
- R<sup>25</sup> représentant un radical alkyle,
- 25 et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,
- R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>29</sup>, ou bien R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un
- 30 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle

pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

$R^{29}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou  $-NR^{30}R^{31}$ ,

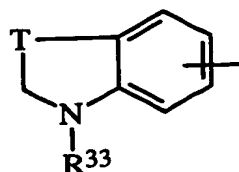
$R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 5 ou bien  $R^{30}$  et  $R^{31}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

10 soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  
 15  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle  
 20 carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

$R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes

incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

- 5  $R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,  
 $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le  
10 groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$  ;

Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi  $-O-$ ,  $-S-$  et  $-NR^{38}-$ ,

- 15  $R^{38}$ , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

- $R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou  
20 plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,  
 $Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  ou  $-S-$ ,  
 $R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
25 alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,  
 $R^{40}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{42}R^{43}$ ,  
 $R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
30 et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ;

ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,  
 $Z^3$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{45}-$  ou  $-S-$ ,

$R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

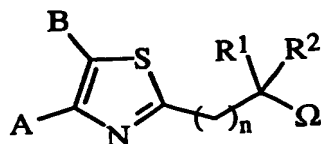
$\Omega$  représente l'un des radicaux  $NR^{46}R^{47}$ ,  $OR^{48}$  ou  $SR^{49}$ , dans lesquels :

- $R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{52}-$  ou  $-S-$ , ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de  $-CH(R^{53})-$ ,  $-NR^{54}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ , ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux  $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{56}$ , pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,  $Z^6$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{57}-$  ou  $-S-$ ,  $R^{50}$  et  $R^{52}$ , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  $R^{51}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou  $NR^{58}R^{59}$ ,  $R^{58}$  et  $R^{59}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  $R^{53}$  et  $R^{54}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,  $Z^7$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{62}-$  ou  $-S-$ ,  $R^{60}$  et  $R^{62}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,  $R^{61}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{65}R^{66}$ ,

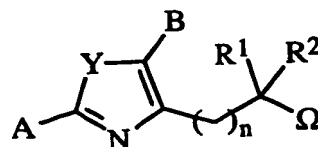
- R<sup>65</sup> et R<sup>66</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allènyle, allènylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
Z<sup>8</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,  
R<sup>63</sup> et R<sup>67</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle,  
5 allènyle, allènylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
R<sup>64</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allènylalkyle, alkényle, alkényne, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>,  
R<sup>68</sup> et R<sup>69</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allènyle, allènylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
10 R<sup>55</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allènyle, allènylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement  
15 substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>9</sup>R<sup>70</sup> et -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>71</sup>,  
R<sup>56</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allènyle, allènylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>72</sup>R<sup>73</sup>,  
R<sup>72</sup> et R<sup>73</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
20 alkoxy, allènyle, allènylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
Z<sup>9</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>74</sup>- ou -S-,  
R<sup>70</sup> et R<sup>74</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,  
R<sup>71</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy,  
25 cyanoalkyle ou NR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>,  
R<sup>75</sup> et R<sup>76</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allènyle, allènylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
- et R<sup>48</sup> et R<sup>49</sup> représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe  
30 constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :
- (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>77</sup> ;
  - (ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle,  
35 étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de R<sup>48</sup> ou R<sup>49</sup> peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle,

- $R^{77}$  représentant un radical  $NR^{78}R^{79}$  ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone,  
 $R^{78}$  et  $R^{79}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 5  $(CH_2)_pOH$  ou  $(CH_2)_p$ -pipéridyle,  
 ou encore  $R^{48}$  et  $R^{49}$  représentent un radical tétrazolyle, cyano ou  $-CO-R^{80}$ ,  
 $R^{80}$  représentant un radical hydroxy,  $-OR^{81}$  ou  $-NR^{82}R^{83}$ ,  
 $R^{81}$  représentant un radical  $(C_1-C_4)$ -alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy,  $(C_1-C_3)$ -alkoxy et  
 10  $(C_1-C_3)$ -alkylamino,  
 $R^{82}$  et  $R^{83}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ -alkyle, ou encore, lorsque  $R^{82}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_4)$ -alkyle,  $R^{83}$  représente un radical hydroxy,  $(C_1-C_3)$ -alkoxy ou tétrazol-5-yle,  
 $R^{48}$  pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;  
 15 g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

à l'exception toutefois des produits de formules générales (E) et (E')



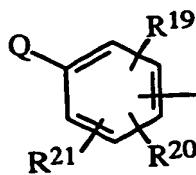
(E)



(E')

dans lesquelles :

A représente un radical



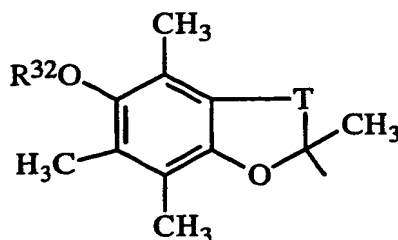
- 20 dans lequel l'un des radicaux Q,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représente le groupe OH ou alkoxy, deux autres étant des radicaux alkyle et le dernier un atome d'hydrogène ;

Y représente O ou S ;

B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n et  $\Omega$  étant tels que définis précédemment ;

étant également entendu que :

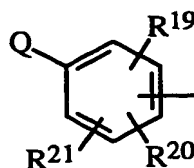
- lorsque A représente un radical



- 5 dans lequel R<sup>32</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,  
T représentent un radical  $-(CH_2)_2-$ ,

alors  $\Omega$  ne représente pas l'un des radicaux phénoxy, phénylthio, phénylamino, phénylalkoxy, phénylalkylthio, phénylalkylamino substitués sur le groupe phényle par un radical amino ou nitro ;

- et lorsque A représente un radical



- 10 dans lequel  
Q représente OR<sup>22</sup>,  
R<sup>22</sup> représentant H, alkyle ou alkylcarbonyle,  
et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy,

- 15 alors  $\Omega$  ne représente pas l'un des radicaux phénoxy, phénylthio, phénylamino, phénylalkoxy, phénylalkylthio, phénylalkylamino substitués sur le groupe phényle par un radical amino ou nitro ;

ou les sels de produits de formule générale (III).



De préférence, les produits de formule générale (III) seront choisis parmi les composés suivants :

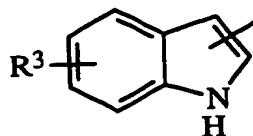
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[méthyl(2-propynyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2-[[{4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthyl)(méthyl)amino]-  
5 acétonitrile ;
- 5-[[{4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthyl)(méthyl)amino]-  
pentanenitrile ;
- 6-[[{4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthyl)(méthyl)amino]-  
hexanenitrile ;
- 10 - 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)-  
phénol ;
- 4-(2-{[benzyl(méthyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)-  
phénol ;
- 15 - {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthylcarbamate de benzyle ;

ou les sels de ces derniers.

D'une façon générale, les composés de formule générale (I), (II) ou (III) précédemment définis, dans lesquels se retrouvent, indépendamment, les radicaux suivants :

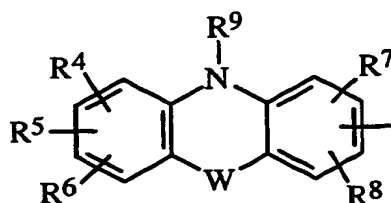
- 20 • A représentant :

- soit le radical



dans lequel  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

- soit le radical

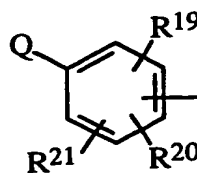


dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy,

R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

5 et W n'existe pas, ou représente une liaison, -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, R<sup>18</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- soit le radical



dans lequel Q représente -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup> ou -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un

10 halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical

alkyle ou un groupe -COR<sup>12</sup>, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de

15 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des

atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

R<sup>12</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

20 R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit

hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les

radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

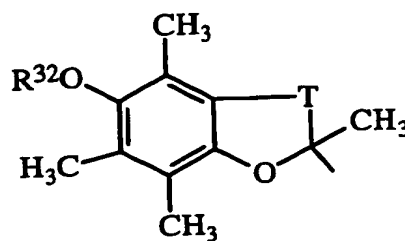
R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle,

et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

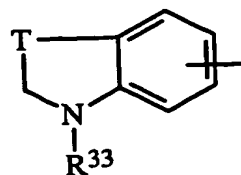
R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- soit le radical



dans lequel R<sup>32</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et T représente le radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-

- soit enfin le radical



dans lequel R<sup>33</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -Σ-NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> ou -Σ-CHR<sup>36</sup>R<sup>37</sup>,

Σ représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

R<sup>34</sup> et R<sup>35</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sup>36</sup> et R<sup>37</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou

plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,

5  $\text{R}^{10}$  et  $\text{R}^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-\text{COR}^{12}$ , ou bien  $\text{R}^{10}$  et  $\text{R}^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

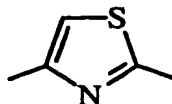
10  $\text{R}^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,

$\text{R}^{13}$  et  $\text{R}^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $\text{R}^{13}$  et  $\text{R}^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

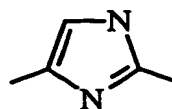
et T représente le radical  $-(\text{CH}_2)-$  ;

20 • Het représentant :

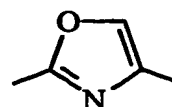
- soit le radical



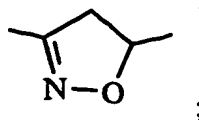
- soit le radical



- soit le radical



- soit enfin le radical



•  $\Omega$  représentant :

5 - soit le radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  dans lequel  $\text{R}^{46}$  et  $\text{R}^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ , ou encore un radical  
choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou  
pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs  
substituants choisis parmi les radicaux alkyle, nitro, amino, alkylamino,  
10 dialkylamino, cyano et cyanoalkyle  
 $\text{R}^{51}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy,

- soit le radical OH ;

seront préférés.

15 Dans certains cas, les composés selon la présente invention (i.e. les composés de formule générale (I), (II) ou (III)) peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux  
20 formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (II) ou un sel pharmaceutiquement  
25 acceptable d'un composé de formule générale (II), ainsi que l'utilisation des composés de formule générale (II) pour préparer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique et/ou les monoamine oxydases.

L'invention concerne de plus, à titre de médicaments, les composés de formule générale (III) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne de même des

compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (III) ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (III), ainsi que l'utilisation des composés de formule générale (III) pour préparer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique et/ou les monoamine oxydases.

En particulier, les composés de formule générale (I), (II) ou (III) peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter l'un des désordres ou l'une des maladies suivantes : la maladie de Parkinson, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, la schizophrénie, les dépressions, les psychoses.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1 (1977).

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par le procédé décrit ci-dessous.

### **PRÉPARATION DES COMPOSÉS DE L'INVENTION :**

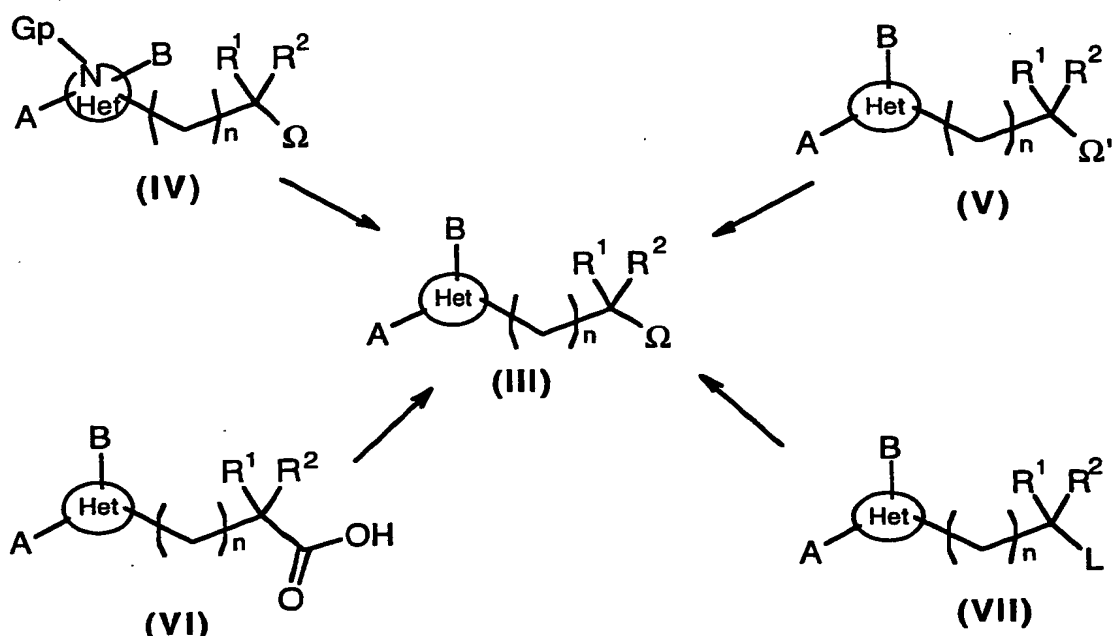
5 Les préparations des composés de l'invention qui répondent à la formule générale (I) mais ne répondent pas à la formule générale (II), et plus généralement celles de tous les composés pour lesquels  $\Omega$  représente OR<sup>48</sup> ou SR<sup>49</sup>, sont effectuées de façon analogue à celles décrites dans la demande de brevet PCT WO 99/09829 et la demande de brevet européen EP 432 740.

10 Les préparations des composés de l'invention qui répondent à la formule générale (I) et à la formule générale (II) mais ne répondent pas à la formule générale (III) sont effectuées de façon analogue à celles décrites dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

La préparation des composés de formule générale (III) est décrite ci-après.

#### **Préparation des composés de formule générale (III)**

15 Les composés de formule générale (III) peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (IV), (V), (VI) et (VII), dans lesquelles A, B,  $\Omega$ , R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Het, et n sont tels que définis ci-dessus,  $\Omega'$  représente NR<sup>46</sup>H, L est un groupe partant comme par exemple un halogène et Gp est un groupe protecteur, par exemple un groupement 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM) ou un autre groupe protecteur connu de l'homme du métier, et notamment ceux cités dans : *Protective groups in organic synthesis*,  
20 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991), par les 4 voies synthétiques illustrées ci-dessous (schéma 1).

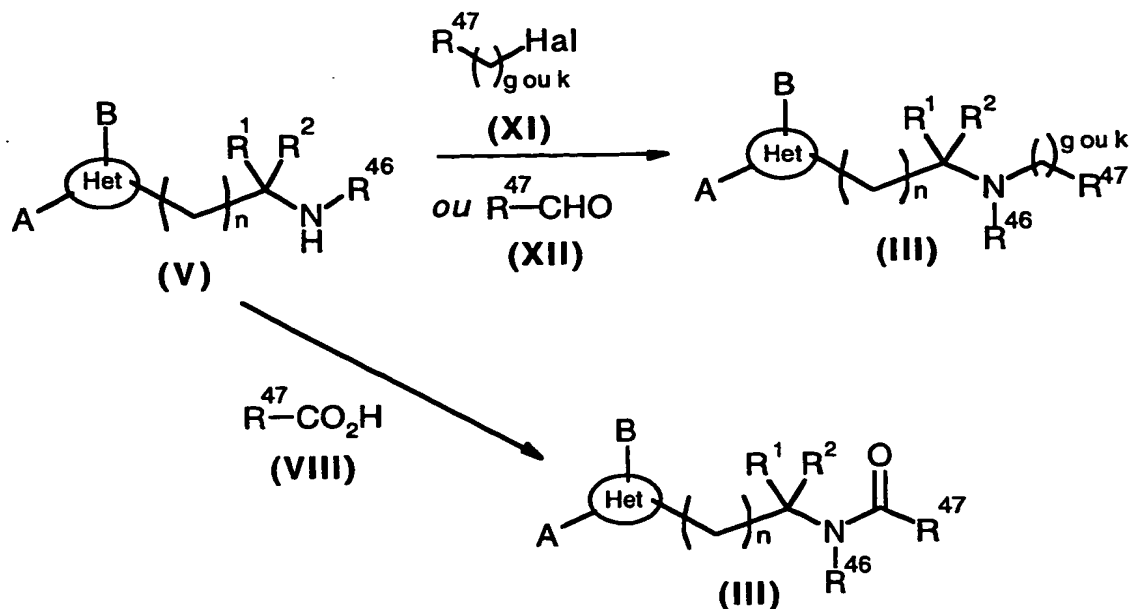


### Schéma 1

**Voie 1 :** Het est thiazole et  $\Omega$  est  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$

Les amines et les carboxamides de formule générale (III), schéma 2, dans laquelle A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup>, Het, g, k et n sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines de formule générale (V) avec les acides carboxyliques (ou les chlorures d'acide correspondants) de formule générale (VIII) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique ou avec les aldéhydes ou dérivés halogénés halogènes (Hal = atome halogène) de formule générale (XI) et (XII) pour conduire aux amines de formule générale (III). Les dérivés de formule générale (V) sont accessibles par une voie générale de synthèse décrite dans *Biorg. and Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 915 et *Tetrahedron Lett.*, 1993. 34, 1901, et plus particulièrement dans la demande de brevet WO 98/58934. Lorsque R<sup>46</sup> = H, les composés de formule générale (V) sont fabriqués selon un protocole décrit dans la demande de brevet WO 98/58934 en utilisant Z-Gly-NH<sub>2</sub> à la place du N-Boc-sarcosinamide.

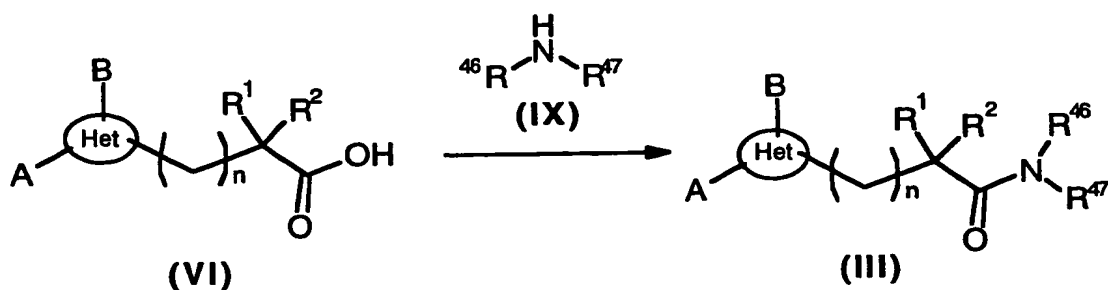




Voie 2 : Het est oxazole ou thiazole,  $R^1$  et  $R^2$ , avec le carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle et  $\Omega$  est  $NR^{46}R^{47}$ .

Les carboxamides de formule générale (III), schéma 3, dans laquelle A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ , Het et n sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines de formule générale (IX) avec des acides de formule générale (VI), accessibles par une

5 voie générale de synthèse décrite dans *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 237-245 et la demande de brevet PCT WO 99/09829.



Voie 3 : Het est imidazole et  $\Omega$  est  $NR^{46}R^{47}$

Les amines et les carboxamides de formule générale (III), schéma 4, dans laquelle A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ , Het et n sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par déprotection

10

par exemple, dans le cas où Gp représente SEM, avec du fluorure de *tert*-butylammonium (TBAF) dans du THF, de l'amine de formule générale (IV) pour libérer l'amine de l'hétérocycle du composé de formule générale (III). Les amines de formule générale (IV) sont accessibles par une voie générale de synthèse décrite dans *Biorg. and Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 915 et *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1901 et plus particulièrement dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

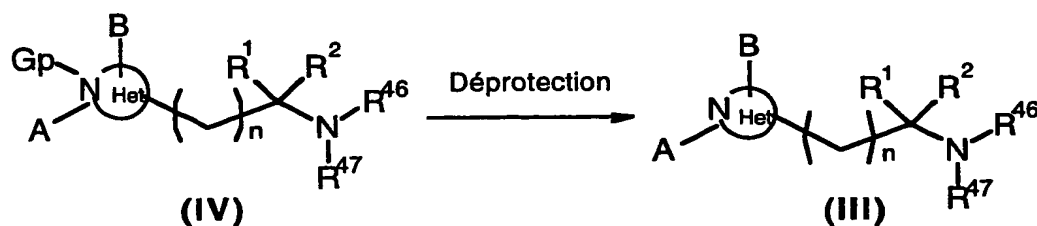


Schéma 4

Voie 4 : Het est oxazole ou thiazole et  $\Omega$  est  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ .

Les amines de formule générale (III), schéma 5, dans lesquelles A, B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{46}$ ,  $\text{R}^{47}$ , Het, et n sont tels que définis ci-dessus, sont préparées par condensation des amines de formule générale (X) avec les dérivés halogénés de formule générale (VII) (L représente un atome halogène Hal) selon une voie générale de synthèse décrite dans *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 237-245 et la demande de brevet PCT WO 99/09829.

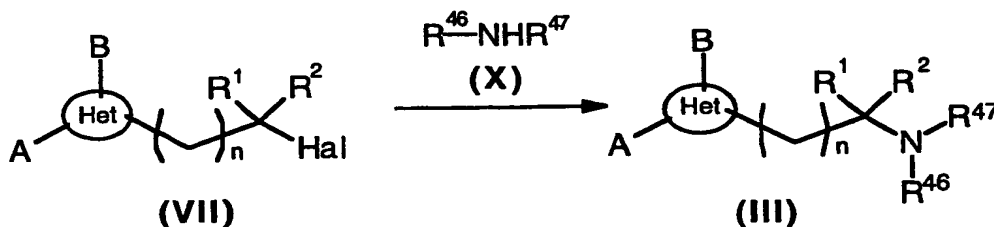


Schéma 5

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

## **EXEMPLES**

5    **Exemple 1 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoléméthanamine**

Ce produit est obtenu selon la procédure décrite dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

**Exemple 2 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{{méthyl(2-propynyl)amino}méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol.**

- 10    A une solution de 0,5 g (1,5 mmol) du composé de l'exemple 1 dans 15 ml d'acétonitrile, on ajoute goutte-à-goutte, à 0 °C, 0,52 ml (3,7 mmol) de triéthylamine et un excès de 0,56 g (7,5 mmol) de chloropropargyle. Après une nuit d'agitation, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué avec du dichlorométhane et 50 ml
- 15    séparée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 20% acétate d'éthyle dans de l'heptane). Après évaporation, les fractions pures donnent un solide blanc avec un rendement de 20%. Point de fusion : 210-215 °C.
- MH+ = 371,20

20    **Exemple 3 : 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]acétonitrile.**

- Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le chloroacétonitrile étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient un solide beige avec un rendement de 54%. Point de fusion : 150-156 °C.
- 25    MH+ = 372,30

**Exemple 4 :** 5-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]pentanenitrile.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le bromovaléronitrile étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle.

5 On obtient une huile jaune avec un rendement de 24%.

MH+ = 414,30

**Exemple 5 :** 6-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]hexanenitrile.

10 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le bromohexanenitrile étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle.

On obtient une huile rouge avec un rendement de 35%.

MH+ = 428,40.

**Exemple 6 :** 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol.

15 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le 2-bromoéthanol est utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient une huile jaune avec un rendement de 57%.

MH+ = 377,30

20 **Exemple 7 :** 4-(2-[[benzyl(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le chlorure de benzyle étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient un solide blanc avec un rendement de 52%. Point de fusion : 165-170 °C.

MH+ = 423,30

25 **Exemple 8 :** 2,6-di(tert-butyl)-4-{2-[(méthyl-4-nitroanilino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol.

Ce produit est obtenu selon la procédure décrite dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

**Exemple 9 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol.**

A une solution de 0,5 g (1,1 mmol) de l'exemple 8 dans 20 ml d'éthanol on ajoute 0,8 ml de paraformaldéhyde et 0,10 g de palladium 10% sur charbon. L'ensemble est  
5 placé sous hydrogène pendant 4 heures. Le catalyseur est filtré et le solvant évaporé à sec. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 3% d'éthanol dans du dichlorométhane). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile marron avec un rendement de 54%.  
MH+ = 452,30

10 **Exemple 10 : {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthylcarbamate de benzyle.**

Le composé est fabriqué selon un protocole expérimental décrit dans la demande de brevet WO 98/58934 (voir préparation des intermédiaires 26.1 et 26.2), en utilisant Z-Gly-NH<sub>2</sub> à la place du N-Boc sarcosinamide. Le composé attendu est obtenu sous  
15 forme d'huile jaune pâle avec un rendement de 99%.  
MH+ = 453,20

**Exemple 11 : 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol.**

A une solution de 0,106 g (1,1 mmol) du composé de l'exemple 10 dans 10 ml de  
20 méthanol on ajoute goutte à goutte 0,1 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium à 40%. Après une nuit d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué avec du dichlorométhane et lavé avec une solution HCl 1N puis 50 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après  
25 chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du dichlorométhane) sous forme d'une mousse marron avec un rendement de 76%.  
MH+ = 319,29.

**Exemple 12 :** 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[méthyl(4-nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le bromure de 4-nitro-benzyle étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle.

5 On obtient un solide jaune avec un rendement de 63%. Point de fusion : 114,4-111,7 °C.

MH+ = 468,3

**Exemple 13 :** 4-(2-[[[(4-aminobenzyl)(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol

10 A une solution de 0,05 g (0,107 mmol) du composé de l'exemple 12 dans un mélange de 0,55 ml d'acide acétique glacial et 0,07 ml d'une solution HCl 12N, on ajoute successivement 0,059 g (0,26 mmol) de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O et 0,017 g (0,26 mmol) de Zn. L'ensemble est agité 18 heures à 20 °C. Le mélange réactionnel est ensuite rendu basique par addition d'une solution aqueuse de NaOH à 30%. Le produit est alors extrait à l'aide  
15 de 2 fois 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution organique est lavée avec 50 ml de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du dichlorométhane ). On obtient une gomme jaune avec un rendement de 52%.

MH+ = 438,29.

20 **Exemple 14 :** 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[[(4-nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol

A un ballon contenant 30 ml de MeOH anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute successivement 0,5 g (1,57 mmol) du composé de l'exemple 9, 0,237 g (1,57 mmol) de 4-nitrobenzaldéhyde et 1 g de tamis moléculaire 4 Å pulvérisé préalablement activé. Le  
25 mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 18 heures avant l'addition, par portions, de 0,06 g (1,57 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. L'agitation est maintenue 4 heures supplémentaires avant addition de 5 ml d'eau. Après un quart d'heure, le tamis est filtré et le mélange réactionnel est extrait par 2 fois 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée successivement avec 50 ml d'eau puis 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de  
30 sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 50% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane). On obtient un huile jaune avec un rendement de 55%.

MH+ = 454,20.

**Exemple 15 : 4-(2-([(4-aminobenzyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 13, le composé de l'exemple 14 étant utilisé comme produit de départ à la place du composé de l'exemple 12. On obtient un gomme jaune avec un rendement de 83%.  
MH+ = 424,20.

*Les composés des exemples 16 à 22 peuvent être obtenus selon des procédures décrites dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.*

**Exemple 16 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-2-thiazoleméthanamine**

[il s'agit de l'intermédiaire 26.5 de la demande PCT WO 98/58934]

**Exemple 17 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine**

L'intermédiaire 26.2 de la demande PCT WO 98/58934 est soumis à une hydrogénation telle que décrite dans l'étape 1.2 du même document en utilisant l'éthanol comme solvant de réaction au lieu du méthanol. On isole le produit attendu sous forme d'une mousse rouge.

MH+ = 316,33

**Exemple 18 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine**

[il s'agit de l'intermédiaire 27.2 de la demande PCT WO 98/58934]

**Exemple 19 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine**

[il s'agit de l'intermédiaire 27.3 de la demande PCT WO 98/58934]

**Exemple 20 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine**

[il s'agit de l'intermédiaire 22.6 de la demande PCT WO 98/58934]

**Exemple 21 :** 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine

[il s'agit de l'intermédiaire 22.7 de la demande PCT WO 98/58934]

5 **Exemple 22 :** 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol

[il s'agit de l'intermédiaire 28.1 de la demande PCT WO 98/58934]

*Le composé de l'exemple 23 peut être obtenu selon des procédures décrites dans la demande de brevet PCT WO 99/09829.*

10 **Exemple 23 :** 2-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-oxazoleéthanol

[il s'agit de l'intermédiaire 1.C de la demande PCT WO 99/09829]

### **Etude pharmacologique des produits de l'invention**

**Etude des effets sur la liaison d'un ligand spécifique de la MAO-B, le [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327**

15 L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur la liaison d'un ligand spécifique de la MAO-B, le [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327.

#### ***a) Préparation mitochondriale de cortex de rats***

La préparation mitochondriale de cortex de rats est réalisée selon la méthode décrite dans Cesura A M, Galva M D, Imhof R et Da Prada M, *J. Neurochem.* **48** (1987), 170-176. Les rats sont décapités et leurs cortex prélevés, homogénéisés dans 9 volumes d'un  
20 tampon sucrose 0,32 M tamponné à pH 7,4 avec 5 mM d'HEPES, puis centrifugés à 800 g pendant 20 minutes. Les surnageants sont récupérés et les culots lavés 2 fois avec le tampon sucrose 0,32 M comme précédemment. Les surnageants récoltés sont centrifugés à 10000g pendant 20 minutes. Les culots obtenus sont mis en suspension  
25 dans un tampon Tris (50 mM Tris, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 0,5 mM EGTA, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4) et centrifugés à 10000g pendant 20 minutes. Cette étape est répétée 2 fois, et le culot final, correspondant à la fraction mitochondriale, est conservé à -80 °C dans le tampon Tris. Le contenu protéique de la préparation est déterminé par la méthode de Lowry.



b) *Liaison du [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327*

Dans un tube Eppendorf, 100 µl de la préparation mitochondriale (2 mg protéine/ml) sont incubés pendant 1 heure à 37 °C en présence de 100 µl de [<sup>3</sup>H] Ro 19-6327 (33 nM, concentration finale) et 100 µl de tampon Tris contenant ou non les inhibiteurs.

- 5 La réaction est arrêtée par l'addition de 1 ml de tampon Tris froid dans chaque tube, puis les échantillons sont centrifugés 2 minutes à 12000 g. Les surnageants sont aspirés et les culots lavés avec 1 ml de tampon Tris. Les culots sont ensuite solubilisés dans 200 µl de sodium dodécyl sulfate (20% poids/volume) pendant 2 heures à 70 °C. La radioactivité est déterminée par comptage des échantillons en scintillation liquide.

10 c) *Résultats*

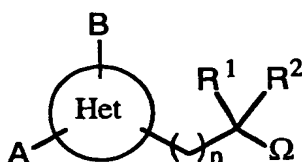
Les composés des exemples 1, 3, 6 et 22 décrits ci-dessus présentent une CI<sub>50</sub> inférieure à 10 µM.

Etude des effets sur la peroxydation lipidique du cortex cérébral de rat

- 15 L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur le degré de peroxydation lipidique, déterminée par la concentration en malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la peroxydation des acides gras insaturés est un bon indice de la peroxydation lipidique (H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) **186** : 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis
- 20 homogénéisé au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. L'homogénat est centrifugé deux fois à 50000 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le culot est conservé à -80 °C. Le jour de l'expérience, le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g / 15 ml et centrifugé à 515 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la peroxydation lipidique.
- 25 L'homogénat de cortex cérébral de rat (500 µl) est incubé à 37 °C pendant 15 minutes en présence des composés à tester ou du solvant (10 µl). La réaction de peroxydation lipidique est initiée par l'ajout de 50 µl de FeCl<sub>2</sub> à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37 °C la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 µl d'une solution de di tertio butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le
- 30 MDA est quantifié à l'aide d'un test colorimétrique, en faisant réagir un réactif chromogène (R) le N-méthyl-2-phénylindole (650 µl) avec 200 µl de l'homogénat pendant 1 heure à 45 °C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll. *European J. Pharmacol.* (1995) **285**,
- 35 203-206). Les composés des exemples 1 à 3, 6 à 14, 16, 20 et 21 décrits ci-dessus présentent une CI<sub>50</sub> inférieure à 10 µM.

## Revendications

### 1. Utilisation d'un produit de formule générale (I)

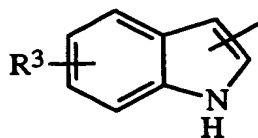


(I)

dans laquelle :

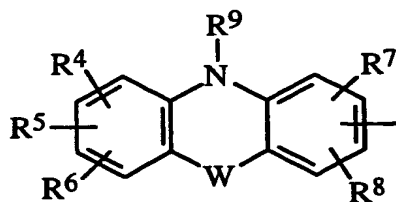
A représente

- 5 soit un radical



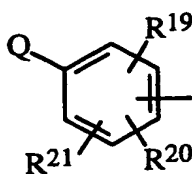
dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



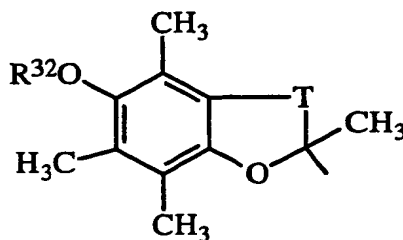
- 10 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>12</sup>, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis

- indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>12</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,
- 5 R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, 10 pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>15</sup>,  
R<sup>15</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>,  
R<sup>16</sup> et R<sup>17</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>16</sup> et R<sup>17</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement 15 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup> 20 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- soit un radical



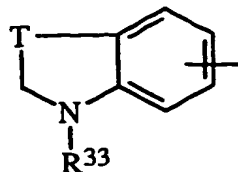
- dans lequel Q représente -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup> ou -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- 25 R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>12</sup>, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle 30 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>12</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

- R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- 5 groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- 10 R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R<sup>25</sup>,
- R<sup>25</sup> représentant un radical alkyle,
- et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,
- 15 R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>29</sup>, ou bien R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis
- 20 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>29</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,
- R<sup>30</sup> et R<sup>31</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 25 ou bien R<sup>30</sup> et R<sup>31</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 30 soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  
5  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle  
10 carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

$R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes  
15 incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

$R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,

20  $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine,  
25 pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$  ;

Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi  $-O-$ ,  $-S-$  et  $-NR^{38}-$ ,

$R^{38}$ , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
30 alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

- $R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,  $Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  ou  $-S-$ ,  $R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,
- 10  $R^{40}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{42}R^{43}$ ,  $R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy, et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ;
- 15 ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle ;
- $B$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,  $Z^3$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{45}-$  ou  $-S-$ ,  $R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;
- 20  $\Omega$  représente l'un des radicaux  $NR^{46}R^{47}$ ,  $OR^{48}$  ou  $SR^{49}$ , dans lesquels :
- $R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{52}-$  ou  $-S-$ ,
- 25 ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de  $-CH(R^{53})-$ ,  $-NR^{54}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ , ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux  $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{56}$ , pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,
- 30  
35

- $Z^6$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>57</sup>- ou -S-,  
R<sup>50</sup> et R<sup>52</sup>, représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  
R<sup>51</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy,  
5 allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>,  
R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  
R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>7</sup>R<sup>60</sup> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>61</sup>,  
10 Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,  
R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,  
15 aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>8</sup>R<sup>63</sup> et -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>64</sup>,  
R<sup>61</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>,  
20 R<sup>65</sup> et R<sup>66</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
Z<sup>8</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,  
R<sup>63</sup> et R<sup>67</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
25 R<sup>64</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>,  
R<sup>68</sup> et R<sup>69</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
R<sup>55</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
30 alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène,  
35 nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>9</sup>R<sup>70</sup> et -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>71</sup>,  
R<sup>56</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>72</sup>R<sup>73</sup>,

- $R^{72}$  et  $R^{73}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
 $Z^9$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>74</sup>- ou -S-,  
 $R^{70}$  et  $R^{74}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
5 alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,  
 $R^{71}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou NR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>,  
 $R^{75}$  et  $R^{76}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
- 10 et  $R^{48}$  et  $R^{49}$  représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :
- (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>77</sup> ;
  - 15 (ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle, étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de  $R^{48}$  ou  $R^{49}$  peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle,
- 20  $R^{77}$  représentant un radical NR<sup>78</sup>R<sup>79</sup> ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone,  
 $R^{78}$  et  $R^{79}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH ou (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-pipéridyle,
- 25 ou encore  $R^{48}$  et  $R^{49}$  représentent un radical tétrazolyle, cyano ou -CO-R<sup>80</sup>-,  
 $R^{80}$  représentant un radical hydroxy, -OR<sup>81</sup> ou -NR<sup>82</sup>R<sup>83</sup>,  
 $R^{81}$  représentant un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy et (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino,
- 30  $R^{82}$  et  $R^{83}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyle, ou encore, lorsque  $R^{82}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle,  $R^{83}$  représente un radical hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy ou tétrazol-5-yle,  
 $R^{48}$  pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;

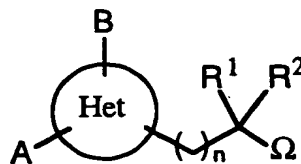
- g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et  
35 n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (I) ;



pour préparer un médicament destiné à inhiber les monoamine oxydases et la peroxydation lipidique.

2. A titre de médicament, un produit de formule générale (II)

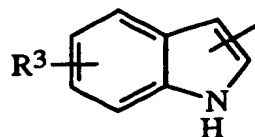


(II)

dans laquelle :

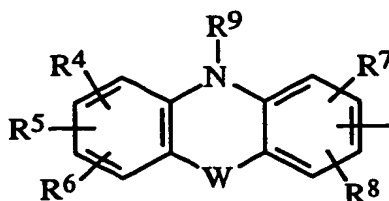
5 A représente

soit un radical



dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

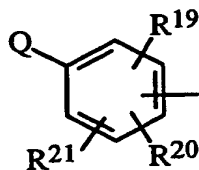
soit un radical



- 10 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,  
R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>12</sup>, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes  
15 incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

- $R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,  
 $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement  
substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote  
5 déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le  
groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine,  
pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
 $R^9$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{15}$ ,  
 $R^{15}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{16}R^{17}$ ,  
10  $R^{16}$  et  $R^{17}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
ou bien  $R^{16}$  et  $R^{17}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement  
substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote  
déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le  
groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple  
15 azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou  $-O-$ ,  $-S-$  ou  $-NR^{18}-$ , dans lequel  $R^{18}$   
représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

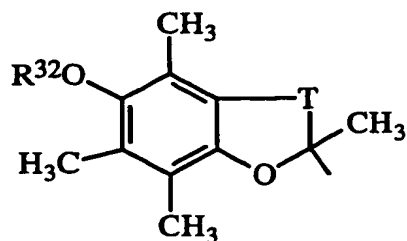
soit un radical



- dans lequel Q représente  $-OR^{22}$ ,  $-SR^{22}$  ou  $-NR^{23}R^{24}$ , ou un radical phényle  
20 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le  
groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  
 $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou  
un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un  
hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes  
25 incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis  
indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle  
pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou  
thiomorpholine,  
 $R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,  
30  $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement  
substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote

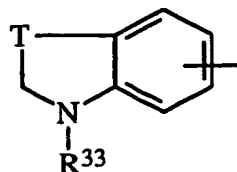
- déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle
- 5 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R<sup>25</sup>,
- R<sup>25</sup> représentant un radical alkyle,
- 10 et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,
- R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>29</sup>, ou bien R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un
- 15 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 20 R<sup>29</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,
- R<sup>30</sup> et R<sup>31</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>30</sup> et R<sup>31</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le
- 25 groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

soit un radical



dans lequel R<sup>32</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et T représente un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- avec m = 1 ou 2,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

$R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

$R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,

$R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$  ;

Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi  $-O-$ ,  $-S-$  et  $-NR^{38}-$ ,

$R^{38}$ , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle,

- arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,  $Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>41</sup>- ou -S-,
- 5  $R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,  $R^{40}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,  $R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy, et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ;
- ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle ;
- B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,
- 15  $Z^3$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,  $R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;
- $\Omega$  représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, OR<sup>48</sup> ou SR<sup>49</sup>, dans lesquels :
- $R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 20 cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,
- 25  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-, ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un
- 30 ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux  $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{56}$ , pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,
- $Z^6$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>57</sup>- ou -S-,
- 35  $R^{50}$  et  $R^{52}$ , représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

- $R^{51}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou  $NR^{58}R^{59}$ ,  
 $R^{58}$  et  $R^{59}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
- 5  $R^{53}$  et  $R^{54}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,  
 $Z^7$  représentant une liaison, -O-,  $-NR^{62}-$  ou -S-,  
 $R^{60}$  et  $R^{62}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,
- 10 arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,
- 15  $R^{61}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{65}R^{66}$ ,  
 $R^{65}$  et  $R^{66}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
 $Z^8$  représentant une liaison, -O-,  $-NR^{67}-$  ou -S-,
- 20  $R^{63}$  et  $R^{67}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
 $R^{64}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{68}R^{69}$ ,  
 $R^{68}$  et  $R^{69}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 25 alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
 $R^{55}$  et  $R^{57}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,
- 30 aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^9R^{70}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{71}$ ,  
 $R^{56}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{72}R^{73}$ ,
- 35  $R^{72}$  et  $R^{73}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
 $Z^9$  représentant une liaison, -O-,  $-NR^{74}-$  ou -S-,

R<sup>70</sup> et R<sup>74</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

R<sup>71</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou NR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>,

- 5 R<sup>75</sup> et R<sup>76</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

et R<sup>48</sup> et R<sup>49</sup> représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :

- 10 (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>77</sup> ;

- (ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle, étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de R<sup>48</sup> ou R<sup>49</sup> peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle,

15 R<sup>77</sup> représentant un radical NR<sup>78</sup>R<sup>79</sup> ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone,

- 20 R<sup>78</sup> et R<sup>79</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH ou (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-pipéridyle,

ou encore R<sup>48</sup> et R<sup>49</sup> représentent un radical tétrazolyle, cyano ou -CO-R<sup>80</sup>-,

R<sup>80</sup> représentant un radical hydroxy, -OR<sup>81</sup> ou -NR<sup>82</sup>R<sup>83</sup>,

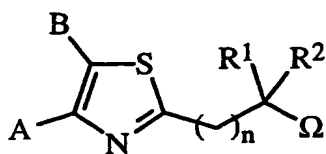
- 25 R<sup>81</sup> représentant un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy et (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino,

R<sup>82</sup> et R<sup>83</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyle, ou encore, lorsque R<sup>82</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle, R<sup>83</sup> représente un radical hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy ou tétrazol-5-yle,

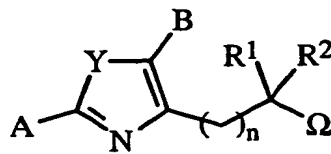
- 30 R<sup>48</sup> pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

à l'exception toutefois des produits de formules générales (E) et (E')



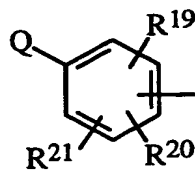
(E)



(E')

dans lesquelles :

A représente un radical



5 dans lequel l'un des radicaux Q, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représente le groupe OH ou alkoxy, deux autres étant des radicaux alkyle et le dernier un atome d'hydrogène ;

Y représente O ou S ;

B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n et  $\Omega$  étant tels que définis précédemment ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un produit de formule générale (II).

10 3. Médicament selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[méthyl(2-propynyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;
- 15 - 5-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-pentanenitrile ;
- 6-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-hexanenitrile ;



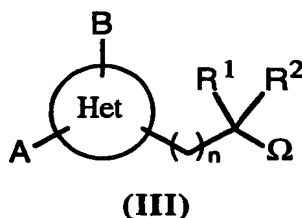
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[2-hydroxyéthyl](méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
- 4-(2-[[benzyl(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-{2-[(méthyl-4-nitroanilino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 5 - 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
- {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthylcarbamate de benzyle ;
- 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[méthyl(4-nitrobenzyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 10 - 4-(2-[[4-aminobenzyl](méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)-phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-nitrobenzyl]amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 4-(2-[[4-aminobenzyl]amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-
- 15 2-thiazoleméthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 20 - 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminobenzoyl)-
- 25 1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;
- 2-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-oxazoleéthanol ;

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

4. Médicament selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoléméthanamine ;
- 5 - 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;
- 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;
- 10 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

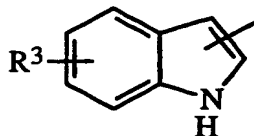
5. Produit caractérisé en ce qu'il correspond à la formule générale (III) :



dans laquelle :

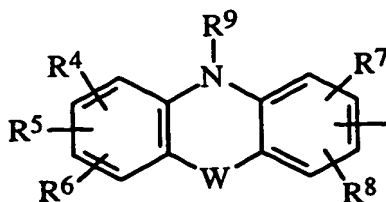
A représente

soit un radical



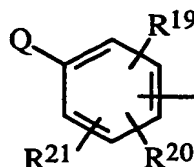
- 15 dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



- dans lequel  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- $R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,  $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- $R^9$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{15}$ ,  $R^{15}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{16}R^{17}$ ,  $R^{16}$  et  $R^{17}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{16}$  et  $R^{17}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou  $-O-$ ,  $-S-$  ou  $-NR^{18}-$ , dans lequel  $R^{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



dans lequel Q représente  $-OR^{22}$ ,  $-SR^{22}$  ou  $-NR^{23}R^{24}$ , ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, le groupe OH, un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

- 5  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle
- 10 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

$R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,

- $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement
- 15 substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

- $R^{22}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle
- 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

$R^{23}$  et  $R^{24}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical  $-CO-R^{25}$ ,

$R^{25}$  représentant un radical alkyle,

- 25 et  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou  $SR^{26}$ , ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou  $NR^{27}R^{28}$ ,

$R^{26}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

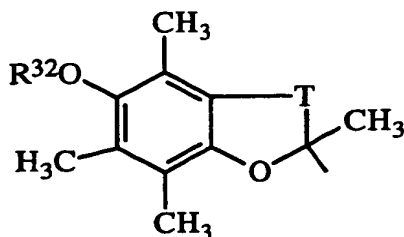
- $R^{27}$  et  $R^{28}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{29}$ , ou bien  $R^{27}$  et  $R^{28}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un
- 30 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle

pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

$R^{29}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou  $-NR^{30}R^{31}$ ,

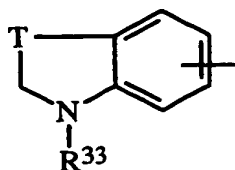
- 5  $R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{30}$  et  $R^{31}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

- 10 soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



- 15 dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 20  $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

$R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes

incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

- 5 R<sup>12</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,  
R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le  
10 groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
et T représente un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- avec m = 1 ou 2 ;

Het représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 2 à 4 hétéroatomes, les chaînons comprenant des hétéroatomes étant choisis parmi -O-, -S- et -NR<sup>38</sup>-,

- 15 R<sup>38</sup>, représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

- R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Z<sup>1</sup>R<sup>39</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-COR<sup>40</sup>, aryle, aralkyle, arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle,  
20 arylcarbonyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>2</sup>R<sup>39</sup> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>40</sup>,

Z<sup>1</sup> et Z<sup>2</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>41</sup>- ou -S-,

- R<sup>39</sup> et R<sup>41</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
25 alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

R<sup>40</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,

R<sup>42</sup> et R<sup>43</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

- 30 et R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ;

ou bien R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un groupe carbonyle ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,  
Z<sup>3</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,  
R<sup>44</sup> et R<sup>45</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

5    Ω représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, OR<sup>48</sup> ou SR<sup>49</sup>, dans lesquels :

R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  ou  
10     $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle,  
arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le  
groupement aryle ou pyridinyle desdits radicaux étant éventuellement substitué par un ou  
plusieurs substituants choisis parmi alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  
20     $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,

Z<sup>4</sup> et Z<sup>5</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-,  
ou R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique  
15    de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de  
-CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle, éventuellement substitué par un  
ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi les radicaux  $-(CH_2)_k-Z^6R^{55}$  et  
 $-(CH_2)_k-COR^{56}$ , pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une  
homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une  
20    morpholine ou une thiomorpholine,

Z<sup>6</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>57</sup>- ou -S-,  
R<sup>50</sup> et R<sup>52</sup>, représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  
R<sup>51</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy,  
25    allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>,

R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  
R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  
30     $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,

Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,  
R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,  
arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le  
groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,  
35    aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement

- substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,  $R^{61}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{65}R^{66}$ ,
- 5  $R^{65}$  et  $R^{66}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  $Z^8$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{67}-$  ou  $-S-$ ,  $R^{63}$  et  $R^{67}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,
- 10  $R^{64}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{68}R^{69}$ ,  $R^{68}$  et  $R^{69}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  $R^{55}$  et  $R^{57}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 15 alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^9R^{70}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{71}$ ,  $R^{56}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{72}R^{73}$ ,  $R^{72}$  et  $R^{73}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
- 25  $Z^9$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{74}-$  ou  $-S-$ ,  $R^{70}$  et  $R^{74}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,  $R^{71}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle ou  $NR^{75}R^{76}$ ,
- 30  $R^{75}$  et  $R^{76}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

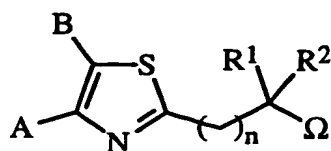


et R<sup>48</sup> et R<sup>49</sup> représentent un radical phényle ou pyridyle, ledit radical phényle ou pyridyle étant, d'une part, substitué par 0 à 2 substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, hydroxy et halogène et, d'autre part, substitué :

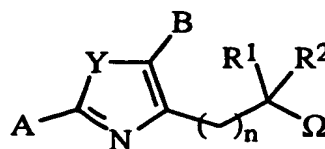
- (i) soit par un ou deux substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>77</sup> ;
- (ii) soit par deux substituants qui lorsqu'ils sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment un cycle pyridyle ou tétrahydropyridyle, étant entendu que lorsque le motif (i) est présent, le radical phényle ou pyridyle de R<sup>48</sup> ou R<sup>49</sup> peut être encore additionnellement substitué par deux substituants qui, pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, forment un cycle phényle, R<sup>77</sup> représentant un radical NR<sup>78</sup>R<sup>79</sup> ou morpholyn-1-yle, imidazol-1-yle, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yle, thiomorpholin-1-yle, pipérazin-1-yle ou pipérazin-1-yle substitué par un radical alkyle ou alkylcarbonyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone, R<sup>78</sup> et R<sup>79</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH ou (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-pipéridyle, ou encore R<sup>48</sup> et R<sup>49</sup> représentent un radical tétrazolyle, cyano ou -CO-R<sup>80</sup>-, R<sup>80</sup> représentant un radical hydroxy, -OR<sup>81</sup> ou -NR<sup>82</sup>R<sup>83</sup>, R<sup>81</sup> représentant un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le groupe constitué des radicaux hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy et (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino, R<sup>82</sup> et R<sup>83</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyle, ou encore, lorsque R<sup>82</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle, R<sup>83</sup> représente un radical hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy ou tétrazol-5-yle, R<sup>48</sup> pouvant aussi représenter un atome d'hydrogène ;

- g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

à l'exception toutefois des produits de formules générales (E) et (E')



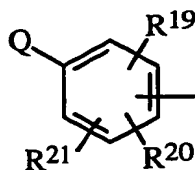
(E)



(E')

dans lesquelles :

A représente un radical



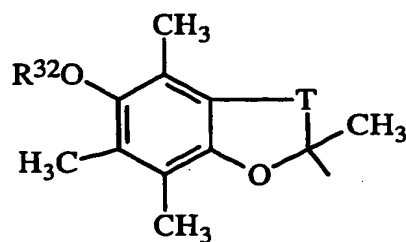
dans lequel l'un des radicaux Q, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représente le groupe OH ou alkoxy, deux autres étant des radicaux alkyle et le dernier un atome d'hydrogène ;

5 Y représente O ou S ;

B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n et  $\Omega$  étant tels que définis précédemment ;

étant également entendu que :

- lorsque A représente un radical

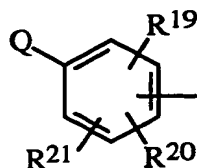


dans lequel R<sup>32</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,

10 T représentent un radical  $-(CH_2)_2-$ ,

alors  $\Omega$  ne représente pas l'un des radicaux phénoxy, phénylthio, phénylamino, phénylalkoxy, phénylalkylthio, phénylalkylamino substitués sur le groupe phényle par un radical amino ou nitro ;

- et lorsque A représente un radical



dans lequel

Q représente OR<sup>22</sup>,

R<sup>22</sup> représentant H, alkyle ou alkylcarbonyle,

et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe  
5 OH ou un radical alkyle ou alkoxy,

alors  $\Omega$  ne représente pas l'un des radicaux phénoxy, phénylthio, phénylamino, phénylalkoxy, phénylalkylthio, phénylalkylamino substitués sur le groupe phényle par un radical amino ou nitro ;

ou un sel d'un produit de formule générale (III).

10 6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-([méthyl(2-propynyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;

- 2-(((4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl)(méthyl)amino]-acétonitrile ;

15 - 5-(((4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl)(méthyl)amino)-pentanenitrile ;

- 6-(((4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl)(méthyl)amino)-hexanenitrile ;

20 - 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-([(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;

- 4-(2-([benzyl(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;

- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-([4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-phénol ;

- {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthylcarbamate de benzyle ;

25 ou d'un sel de ces derniers.

7. A titre de médicament, un produit de formule générale (III) selon la revendication 5 ou 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

8. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un produit de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 2 ou de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.
- 5 9. Utilisation d'un produit de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 2 ou de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 5, ou encore d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit, pour préparer un médicament destiné à inhiber les monoamine oxydases.
- 10 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à inhiber la monoamine oxydase B.
11. Utilisation d'un produit de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 2 ou de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 5, ou encore d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique.
- 15 12. Utilisation d'un produit de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 2 ou de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 5, ou encore d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit, pour fabriquer un médicament ayant à la fois une activité d'inhibition des monoamine oxydases et une activité d'inhibition de la peroxydation lipidique.
- 20 13. Utilisation selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisée en ce que le médicament préparé est également destiné à traiter l'un des désordres ou l'une des maladies suivantes : la maladie de Parkinson, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, la schizophrénie, les dépressions, les psychoses.